

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS,  
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fludexam 1,5 mg/5 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung  
Fludexam 1,5 mg/10 mg Tabletten mit veränderter Wirkstofffreisetzung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG


Eine Tablette enthält 1,5 mg Indapamid und 6,935 mg Amlodipin-Besilat, entsprechend 5 mg Amlodipin.


Eine Tablette enthält 1,5 mg Indapamid und 13,87 mg Amlodipin-Besilat, entsprechend 10 mg Amlodipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 104,5 mg Lactose-Monohydrat  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung.

Weiß, runde, filmüberzogene, zweischichtige Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit einem Durchmesser von 9 mm und einseitiger Prägung .

Pinke, runde, filmüberzogene, zweischichtige Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung mit einem Durchmesser von 9 mm und einseitiger Prägung .

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Fludexam ist indiziert als Substitutionstherapie für die Behandlung der essenziellen Hypertonie bei Patienten, deren Blutdruck durch die gleichzeitige Gabe von Indapamid und Amlodipin in entsprechender Dosis bereits kontrolliert wird.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Eine Tablette täglich, vorzugsweise morgens, unzerteilt und unzerkaut mit Wasser einnehmen.

Die Fixkombination ist nicht geeignet für die Initiierung einer Therapie.

Wenn eine Änderung der Dosierung notwendig ist, sollte eine Dosistitration mit den individuellen Einzelkomponenten durchgeführt werden.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fludexam bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### *Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)*

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min) ist die Behandlung kontraindiziert. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

##### *Ältere Patienten (Siehe Abschnitte 4.4 und 5.2)*

Ältere Patienten können unter Berücksichtigung ihrer Nierenfunktion mit Fludexam behandelt werden.

*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)*

Bei stark eingeschränkter Leberfunktion ist die Behandlung kontraindiziert.

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Dosierungsempfehlungen vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt und am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, andere Sulfonamide, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min)
- Hepatische Encephalopathie oder schwere Leberfunktionsstörungen
- Hypokaliämie
- Stillzeit
- Schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. höhergradige Aortenstenose)
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Besondere Warnhinweise

##### *Hepatische Encephalopathie:*

Bei eingeschränkter Leberfunktion kann es unter der Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen zu einer hepatischen Encephalopathie kommen, insbesondere wenn der Elektrolythaushalt gestört ist. In diesem Fall ist Fludexam aufgrund des Vorhandenseins von Indapamid sofort abzusetzen.

##### *Lichtempfindlichkeit:*

Bei der Anwendung von Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen (siehe Abschnitt 4.8) sind Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten. Wenn während der Behandlung Lichtempfindlichkeitsreaktionen auftreten, wird empfohlen, die Behandlung abzubrechen. Wird eine weitere Verabreichung des Diuretikums für notwendig erachtet, so wird empfohlen, die der Sonne oder künstlicher UVA-Strahlung ausgesetzten Hautareale zu schützen.

#### Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### *Hypertensive Krise:*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht belegt werden.

##### *Wasser- und Elektrolythaushalt:*

- Natriumplasmaspiegel:

Dieser ist vor Therapiebeginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung zu kontrollieren. Da ein Abfall des Natriumplasmaspiegels zunächst asymptomatisch verlaufen kann, ist eine regelmäßige Kontrolle unverzichtbar; bei älteren Patienten und Patienten mit Leberzirrhose sind engmaschige Kontrollen durchzuführen (siehe Abschnitte 4.8 und 4.9).

Jede Diuretikatherapie könnte Hyponatriämie hervorrufen, welche manchmal schwerwiegende Folgen haben kann. Hyponatriämie in Kombination mit Hypovolämie kann die Ursache für Dehydratation und orthostatische Hypotonie sein. Der gleichzeitig auftretende Verlust an Chlorid-Ionen kann zu

einer sekundären kompensatorischen metabolischen Alkalose führen: Häufigkeit und Ausmaß dieses Effektes sind gering.

- **Kaliumplasmaspiegel:**

Der Abfall des Kaliumplasmaspiegels bis hin zur Hypokaliämie stellt das Hauptrisiko einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen dar. Das Auftreten einer Hypokaliämie (Kaliumplasmaspiegel  $< 3,4$  mmol/l) ist insbesondere bei Risikogruppen, d.h. bei älteren, unterernährten und /oder Patienten, die mit mehreren Arzneimitteln behandelt werden, sowie bei Patienten mit Leberzirrhose und Ödem- bzw. Aszitesbildung, ferner bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und solchen mit Herzinsuffizienz, zu vermeiden. Bei dieser Ausgangslage wird durch eine Hypokaliämie die Kardiotoxizität von Herzglykosiden sowie das Risiko von Herzrhythmusstörungen erhöht.

Ebenfalls zu den Risikopatienten zählen Personen mit einem langen QT-Intervall, und zwar unabhängig davon, ob dieses angeboren oder iatrogen erworben ist. Das Vorliegen einer Hypokaliämie sowie einer Bradykardie begünstigt dann das Auftreten schwerer Herzrhythmusstörungen, insbesondere der möglicherweise tödlich verlaufenden Torsade de pointes.

In allen oben genannten Fällen sind häufigere Kontrollen des Kaliumplasmaspiegels erforderlich, wobei die erste Kontrolle in der ersten Woche nach Therapiebeginn erfolgen sollte. Eine Hypokaliämie muss korrigiert werden.

- **Calciumplasmaspiegel:**

Unter einer Behandlung mit Thiaziddiuretika und damit verwandten Arzneistoffen kann es zu einer verminderten Calciumausscheidung im Urin sowie zu einem geringfügigen, vorübergehenden Anstieg des Calciumplasmaspiegels kommen. Eine manifeste Hypercalcämie kann auch aufgrund eines nicht erkannten Hyperparathyreoidismus entstanden sein.

Vor einer Untersuchung der Nebenschilddrüsenfunktion ist die Therapie abzubrechen.

*Blutzuckerspiegel:*

Aufgrund des Vorhandenseins von Indapamid ist bei Diabetikern der Blutzuckerspiegel, insbesondere bei gleichzeitigem Vorliegen einer Hypokaliämie, engmaschig zu kontrollieren.

*Herzinsuffizienz:*

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebo-Gruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen. Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

*Nierenfunktion:*

Thiaziddiuretika und damit verwandte Arzneistoffe sind nur bei normaler bzw. nur geringfügig eingeschränkter Nierenfunktion (Plasmakreatininspiegel  $< 25$  mg/l bzw.  $< 220$   $\mu$ mol/l bei einem Erwachsenen) voll wirksam. Bei älteren Patienten ist dieser Plasmakreatininspiegel nach Alter, Gewicht und Geschlecht des jeweiligen Patienten entsprechend anzupassen.

Eine Hypovolämie, hervorgerufen durch diuretikabedingten Wasser- und Natriumverlust zu Therapiebeginn, führt zu einer Verminderung der glomerulären Filtration. Dadurch kann es zu einem Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Blut (BUN) und des Plasmakreatininspiegels kommen. Diese vorübergehende funktionelle Niereninsuffizienz bleibt bei Nierengesunden ohne Folgen, kann eine vorbestehende Niereninsuffizienz aber verschlechtern.

Amlodipin kann bei Patienten mit Niereninsuffizienz in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Die Wirkung des Kombinationspräparats Fludexam auf eine Nierendysfunktion wurde nicht untersucht. Bei einer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosierung von Fludexam der Dosierung der jeweiligen Einzelbestandteile entsprechen.

*Harnsäurespiegel:*

Aufgrund des Vorhandenseins von Indapamid kann bei Patienten mit Hyperurikämie eine verstärkte Neigung zu Gichtanfällen bestehen.

*Leberfunktion:*

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosisbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht angewendet werden.

Die Wirkung des Kombinationspräparats Fludexam auf eine Leberdysfunktion wurde nicht untersucht. Unter Berücksichtigung der Wirkung von Indapamid und Amlodipin ist Fludexam kontraindiziert bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion und sollte bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

*Ältere Patienten:*

Ältere Patienten können unter Berücksichtigung Ihrer Nierenfunktion mit Fludexam behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

*Hilfsstoffe:*

Fludexam sollte nicht bei Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption angewendet werden.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Für Indapamid:*

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

**Lithium:**

Erhöhung des Lithiumspiegels mit Überdosierungssymptomatik wie unter einer kochsalzarmen Diät (verminderte Lithiumausscheidung im Urin). Ist die Diuretikatherapie dennoch unumgänglich, sind eine engmaschige Kontrolle des Lithiumspiegels und eine Dosierungsanpassung erforderlich.

Bei folgenden Kombinationen sind besondere Vorsichtsmaßnahmen erforderlich:

**Torsade de pointes-induzierende Substanzen:**

- Klasse Ia Antiarrhythmika (Chinidin, Hydrochinidin, Disopyramid),
- Klasse III Antiarrhythmika (Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid),
- Bestimmte Antipsychotika:  
Phenothiazine, (Chlorpromazin, Cyamemazin, Levomepromazin, Thioridazin, Trifluoperazin),  
Benzamide (Amisulprid, Sulpirid, Sultoprid, Tiaprid),  
Butyrophenone (Droperidol, Haloperidol),  
Andere: Bepridil, Cisaprid, Diphemanil, Erythromycin i.v., Halofantrin, Mizolastin, Pentamidin, Sparfloxacin, Moxifloxacin, Vincamin i.v.

Erhöhtes Risiko von ventrikulären Arrhythmien, insbesondere Torsade de pointes (begünstigt durch Hypokaliämie).

Kontrolle auf Hypokaliämie und ggf. Korrektur bevor mit dieser Kombination begonnen wird. Klinische Kontrolle, Kontrolle der Plasmaelektrolyte und EKG-Überwachung.

*Es sollten bevorzugt Substanzen verwendet werden, die nicht den Nachteil haben, bei gleichzeitig vorhandener Hypokaliämie Torsade de pointes hervorzurufen.*

**Nichtsteroidale Antiphlogistika (systemisch), inklusive selektive COX-2 Inhibitoren, hochdosierte Salicylsäure ( $\geq 3\text{g/Tag}$ ):**

Mögliche Reduktion der blutdrucksenkenden Wirkung von Indapamid.

Risiko eines akuten Nierenversagens bei Dehydratation (Verminderung der glomerulären Filtration). Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist bei Therapiebeginn zu kontrollieren.

**ACE-Hemmer:**

Risiko eines starken Blutdruckabfalls und/ oder eines akuten Nierenversagens bei Therapiebeginn mit einem ACE-Hemmer bei Patienten mit bereits bestehendem Natriummangel (insbesondere bei Nierenarterienstenose).

Wenn *bei Hypertonie* eine vorangegangene Diuretikatherapie möglicherweise zu einer Natriumverarmung geführt hat, ist es notwendig

- entweder das Diuretikum drei Tage vor Beginn der ACE-Hemmer-Therapie abzusetzen und dann ggf. zusätzlich ein kaliumausschwemmendes Diuretikum anzuwenden
- oder die ACE-Hemmer-Therapie mit niedriger Dosis zu beginnen und dann allmählich zu steigern.

*Bei dekompensierter Herzinsuffizienz* sollte mit einer sehr niedrigen ACE-Hemmer-Dosis begonnen werden, möglichst nachdem die Dosierung des gleichzeitig verabreichten kaliumausschwemmenden Diuretikums reduziert worden ist.

*Auf jeden Fall* ist die Nierenfunktion (Bestimmung des Plasmakreatinins) in den ersten Wochen einer ACE-Hemmer-Therapie zu kontrollieren.

**Sonstige Mittel mit kaliumspiegelsenkender Wirkung: Amphotericin B (i.v.), Gluco- und Mineralokortikoide (systemisch), Tetracosactid, stimulierende Laxantien:**

Erhöhtes Risiko einer Hypokaliämie (additive Wirkung).

Kontrolle und ggf. Korrektur des Kaliumplasmaspiegels. Dies ist insbesondere unter einer Behandlung mit Herzglykosiden zu beachten. Nicht-stimulierende Laxantien anwenden.

**Digitalis Präparate:**

Hypokaliämie, die die toxischen Nebenwirkungen der Digitalisglykoside begünstigt. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG-Überwachung, ggf. Anpassung der Therapie.

**Baclofen:**

Verstärkung der blutdrucksenkenden Wirkung.

Für ausreichende Flüssigkeitszufuhr ist zu sorgen, und die Nierenfunktion ist zu Therapiebeginn zu kontrollieren.

**Allopurinol:**

Gleichzeitige Behandlung mit Indapamid kann die Häufigkeit von Hypersensitivitätsreaktionen gegenüber Allopurinol erhöhen.

Bei folgenden Kombinationen sind ferner Wechselwirkungen möglich:

**Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Spironolacton, Triamteren):**

Auch wenn diese Kombination bei bestimmten Patienten sinnvoll ist, kann es zu Hypokaliämien oder Hyperkaliämien (insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Diabetes) kommen. Kontrolle des Kaliumplasmaspiegels und EKG, ggf. Anpassung der Therapie.

**Metformin:**

Erhöhtes Risiko einer Metformin-induzierten Lactatazidose aufgrund der Möglichkeit einer funktionellen Niereninsuffizienz in Zusammenhang mit einer Diuretikatherapie, insbesondere bei einer Behandlung mit Schleifendiuretika.

Metformin ist daher nicht anzuwenden, wenn der Plasmakreatininspiegel 15 mg/l (135  $\mu\text{mol/l}$ ) bei Männern bzw. 12 mg/l (110  $\mu\text{mol/l}$ ) bei Frauen übersteigt.

**Jodhaltige Kontrastmittel:**

Bei einer durch Diuretika verursachten Dehydratation besteht ein erhöhtes Risiko von akutem Nierenversagen, wenn jodhaltige Kontrastmittel (insbesondere in hohen Dosen) verwendet werden. Eine Rehydratation ist vor Anwendung des jodhaltigen Kontrastmittels erforderlich.

**Trizyklische Antidepressiva (Imipramintyp), Neuroleptika:**

Blutdrucksenkende Wirkung und erhöhtes Risiko einer orthostatischen Hypotonie (additive Wirkung).

**Calcium(salze):**

Risiko einer Hypercalcämie durch verminderte Calciumausscheidung im Urin.

**Ciclosporin, Tacrolimus:**

Risiko erhöhter Plasma-Kreatininspiegel ohne Änderung der zirkulierenden Ciclosporinspiegel, auch bei normalem Wasser- und Natriumhaushalt.

**Kortikoide, Tetracosactid (systemisch):**

Verminderung der blutdrucksenkenden Wirkung (Wasser- und Natriumretention durch Kortikoide).

Für Amlodipin:

**Dantrolen (Infusion):** Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit **Grapefruit** oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

**CYP3A4-Inhibitoren:** Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z.B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle und eine Dosisanpassung notwendig werden.

Es gibt ein erhöhtes Risiko für Hypotonie bei Patienten, die Clarithromycin gemeinsam mit Amlodipin erhalten. Wenn Amlodipin gleichzeitig mit Clarithromycin verabreicht wird, ist eine engmaschige Kontrolle der Patienten empfohlen.

**CYP3A4-Induktoren:** Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel:

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

**Tacrolimus:** Bei gleichzeitiger Gabe von Amlodipin besteht ein Risiko von erhöhten Tacrolimus-Konzentrationen im Blut. Um Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, müssen bei Patienten, die mit Tacrolimus behandelt werden, die Blut-Konzentrationen von Tacrolimus genau überprüft werden. Wenn nötig, muss die Dosis von Tacrolimus angepasst werden.



**Ciclosporin:** Es wurden keine Interaktionsstudien mit Ciclosporin und Amlodipin in gesunden Probanden oder anderen Populationen durchgeführt, mit Ausnahme von Patienten, die eine Nierentransplantation erhalten haben. Bei diesen Transplantationspatienten wurde eine variable Erhöhung der Plasmatal-Konzentrationen (im Durchschnitt 0% - 40%) von Ciclosporin beobachtet. Es muss berücksichtigt werden, dass die Ciclosporin-Konzentrationen von Nierentransplantationspatienten, die Amlodipin erhalten, regelmäßig kontrolliert werden muss. Bei Bedarf muss die Dosis von Ciclosporin gesenkt werden.

**Simvastatin:** Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77 %igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Die Anwendung von Fludexam in der Schwangerschaft wird aufgrund der Wirkungsweise der beiden Wirkstoffe dieses Kombinationspräparates nicht empfohlen; die Anwendung von Fludexam in der Stillzeit ist kontraindiziert.

##### Schwangerschaft

###### Für Indapamid

Es gibt keine oder nur begrenzte Daten (weniger als 300 Schwangerschaftsverläufe) über die Anwendung von Indapamid bei schwangeren Frauen. Eine längere Thiazid-Exposition während des dritten Trimenons einer Schwangerschaft kann bei der Mutter sowohl das Plasma-Volumen als auch den uteroplazentären Blutfluss reduzieren. Dies kann zu einer fetoplazentären Ischämie und einer Wachstumsverzögerung führen. Zudem wurden, nach Exposition kurz vor dem Geburtstermin, seltene Fälle von Hypoglykämie und Thrombozytopenie bei Neugeborenen berichtet.

Tierstudien zeigen keine direkte oder indirekte schädigende Wirkung hinsichtlich der Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

###### Für Amlodipin

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher nicht belegt werden. In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

###### Für Indapamid

Es gibt keine ausreichenden Informationen darüber, ob Indapamid/Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden wird. Überempfindlichkeit gegenüber Sulfonamidderivaten und Hypokaliämie können auftreten. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Indapamid ist eng verwandt mit den Thiazid-Diuretika, welche mit einer Verringerung oder Unterdrückung des Milchflusses während des Stillens in Zusammenhang gebracht werden.

###### Für Amlodipin

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übertritt.

##### Fertilität:

###### Für Indapamid

Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten keinen Effekt auf die Fertilität bei männlichen oder weiblichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3). Es sind keine Auswirkungen auf die menschliche Fertilität zu erwarten.

### Für Amlodipin

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten im Hinblick auf einen möglichen Einfluß von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Fludexam hat einen geringen bis mäßigen Einfluß auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

- Normalerweise beeinflusst Indapamid die Reaktionsfähigkeit nicht. Vor allem bei Behandlungsbeginn oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva können aber im Zusammenhang mit der Blutdrucksenkung individuell unterschiedliche Reaktionen auftreten, wodurch die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.
- Amlodipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Behandlung mit Indapamid und Amlodipin, einzeln angewendet, sind Hypokaliämie, Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Sehbehinderungen, Diplopie, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Dyspnoe, Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten, Diarrhö, Verstopfung, Ausschlag, maculo-papulär, Knöchelschwellungen, Muskelspasmen, Ödeme, Müdigkeit und Asthenie.

### Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Indapamid und Amlodipin, mit diesen Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $<1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $<1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $<1/1.000$ ); sehr selten ( $<1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit	
		Indapamid	Amlodipin
<b>Infektionen und Befälle</b>	Rhinitis	-	Gelegentlich
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Leukopenie	Sehr selten	Sehr selten
	Thrombozytopenie	Sehr selten	Sehr selten
	Agranulozytose	Sehr selten	-
	Aplastische Anämie	Sehr selten	-
	Hämolytische Anämie	Sehr selten	-
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Überempfindlichkeit	-	Sehr selten
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Hypokaliämie	Häufig Im Verlauf klinischer Prüfungen wurde nach vier- bis sechswöchiger Behandlung bei ca. 10% der Patienten ein Abfall des Kaliumplasmaspiegels	-

		auf unter 3,4 mmol/l und bei 4% der Patienten auf unter 3,2 mmol/l beobachtet. Nach 12-wöchiger Therapie betrug die durchschnittliche Abnahme des Kaliumplasmaspiegels 0,23 mmol/l. (siehe Abschnitt 4.4)	
	Hyperglykämie	-	Sehr selten
	Hypercalcämie	Sehr selten	-
	Hyponatriämie mit Hypovolämie*	Nicht bekannt	-
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Schlaflosigkeit	-	Gelegentlich
	Stimmungsveränderungen (einschließlich Angst)	-	Gelegentlich
	Depression	-	Gelegentlich
	Verwirrheitszustände	-	Selten
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Schläfrigkeit	-	Häufig (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Schwindel	-	Häufig (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Kopfschmerzen	Selten	Häufig (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Tremor	-	Gelegentlich
	Geschmacksstörungen	-	Gelegentlich
	Synkope	Nicht bekannt	Gelegentlich
	Hypoästhesie	-	Gelegentlich
	Parästhesie	Selten	Gelegentlich
	Erhöhter Muskeltonus	-	Sehr selten
	Neuropathie, peripher	-	Sehr selten
	Extrapyramidale Erkrankung (extrapyramidales Syndrom)	-	Nicht bekannt
Möglicher Ausbruch von hepatischer Enzephalopathie im Fall einer Leberinsuffizienz	Nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4)	-	
<b>Augenerkrankungen</b>	Sehbeeinträchtigung	Nicht bekannt	Häufig
	Diplopie	-	Häufig
	Myopie	Nicht bekannt	-
	Verschwommenes Sehen	Nicht bekannt	-
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	Tinnitus	-	Gelegentlich
	Vertigo	Selten	-
<b>Herzerkrankungen</b>	Palpitationen	-	Häufig
	Myokardinfarkt	-	Sehr selten

	Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)	Sehr selten	Gelegentlich
	Torsade de pointes (potentiell tödlich verlaufend)	Nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hautrötung mit Wärmegefühl	-	Häufig
	Hypotonie	Sehr selten	Gelegentlich
	Vaskulitis	-	Sehr selten
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Dyspnoe	-	Häufig
	Husten	-	Häufig
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Bauchschmerzen	-	Häufig
	Übelkeit	Selten	Häufig
	Erbrechen	Gelegentlich	Gelegentlich
	Dyspepsie	-	Häufig
	Veränderte Darmentleerungsgewohnheiten	-	Häufig
	Mundtrockenheit	Selten	Gelegentlich
	Pankreatitis	Sehr selten	Sehr selten
	Gastritis	-	Sehr selten
	Gingivahyperplasie	-	Sehr selten
	Diarrhö	-	Häufig
	Verstopfung	Selten	Häufig
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	Hepatitis	Nicht bekannt	Sehr selten
	Ikterus	-	Sehr selten
	Abnorme Leberfunktion	Sehr selten	-
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Makulopapulöser Ausschlag	Häufig	-
	Purpura	Gelegentlich	Gelegentlich
	Alopezie	-	Gelegentlich
	Hautverfärbung	-	Gelegentlich
	Vermehrtes Schwitzen	-	Gelegentlich
	Pruritus	-	Gelegentlich
	Ausschlag	-	Gelegentlich
	Exanthem	-	Gelegentlich
	Angioödem	Sehr selten	Sehr selten
	Urtikaria	Sehr selten	Gelegentlich
	Toxische epidermale Nekrolyse	Sehr selten	-
	Stevens-Johnson-Syndrom	Sehr selten	Sehr selten
	Erythema multiforme	-	Sehr selten
	Exfoliative Dermatitis	-	Sehr selten
	Quincke-Ödem	-	Sehr selten
Lichtempfindlichkeit	Fälle von Lichtempfindlichkeitsreaktionen wurden berichtet (siehe	Sehr selten	

		Abschnitt 4.4)	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Knöchelschwellungen	-	Häufig
	Arthralgien	-	Gelegentlich
	Myalgien	-	Gelegentlich
	Muskelspasmen	-	Häufig
	Rückenschmerzen	-	Gelegentlich
	Möglichkeit der Verschlechterung eines bestehenden systemischen Lupus erythematoses	Nicht bekannt	-
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Störungen beim Wasserlassen	-	Gelegentlich
	Nykturie	-	Gelegentlich
	Pollakisurie	-	Gelegentlich
	Niereninsuffizienz	Sehr selten	-
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Erektile Dysfunktion	-	Gelegentlich
	Gynäkomastie	-	Gelegentlich
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Ödeme	-	Sehr häufig
	Ermüdung	Selten	Häufig
	Thoraxschmerzen	-	Gelegentlich
	Asthenie	-	Häufig
	Schmerzen	-	Gelegentlich
	Unwohlsein	-	Gelegentlich
<b>Untersuchungen</b>	Gewichtszunahme	-	Gelegentlich
	Gewichtsabnahme	-	Gelegentlich
	Verlängerung des QT-Intervalls im EKG	Nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)	-
	Erhöhte Blutzuckerwerte	Nicht bekannt Daher ist die Indikation zum Einsatz dieser Diuretika bei Patienten mit Gicht oder Diabetes besonders streng zu stellen	-
	Erhöhte Blutharnsäurewerte	Nicht bekannt Daher ist die Indikation zum Einsatz dieser Diuretika bei Patienten mit Gicht oder Diabetes besonders streng zu stellen	-
	Erhöhte Leberenzyme	Nicht bekannt	Sehr selten **

\* kann zu Dehydratation und orthostatischer Hypotonie führen. Der damit einhergehende Chloridverlust kann zu einer sekundären kompensatorischen metabolischen Alkalose führen. Allerdings ist diese Nebenwirkung sowohl hinsichtlich der Inzidenz als auch hinsichtlich des Schweregrads als gering einzustufen.

\*\* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Informationen zu einer Überdosierung von Fludexam beim Menschen vor.

### **Für Indapamid**

#### **Symptome**

Bis zu einer Dosis von 40 mg, also dem 27-fachen der therapeutischen Dosis, kam es unter Indapamid zu keinen toxischen Erscheinungen.

Akute Intoxikationen äußern sich vor allem durch Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes (Hyponatriämie, Hypokaliämie). Klinisch kann es zu Übelkeit, Erbrechen, Blutdruckabfall, Krämpfen, Schwindelgefühl, Benommenheit, Verwirrtheitszuständen, Polyurie oder Oligurie bis hin zu Anurie (durch Hypovolämie) kommen.

#### **Behandlung**

Sofortmaßnahmen: Entgiftung durch Magenspülung und/ oder Verabreichung von Medizinalkohol. Danach Wiederherstellung eines normalen Wasser- und Elektrolythaushaltes in einem darauf spezialisierten Zentrum.

### **Für Amlodipin**

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

#### **Symptome**

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

#### **Behandlung**

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgsversprechend.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker und Diuretika  
ATC Code: C08GA02

### Wirkmechanismus

Indapamid ist ein Sulfonamidderivat mit Indolring und pharmakologisch mit den Thiaziddiuretika verwandt. Der Wirkmechanismus besteht in der Hemmung der Natriumrückresorption im proximalen Teil des distalen Nierentubulus. Indapamid führt zu einer vermehrten Natrium- und Chloridausscheidung und in geringerem Umfang auch zu einer vermehrten Kalium- und Magnesiumausscheidung im Urin. Dadurch verstärkt es die Diurese und wirkt blutdrucksenkend.

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker). Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur.

### Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien der Phase II und III erwies sich Indapamid als Monotherapie über 24 Stunden als blutdrucksenkend wirksam, wobei die antihypertensive Wirkung bereits mit Dosierungen erzielt wurde, bei denen die diuretischen Eigenschaften nur schwach ausgeprägt waren.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Indapamid steht mit einer Verbesserung der arteriellen Compliance und einer Verminderung des peripheren Gesamtwiderstands und des arteriellen Widerstands in Zusammenhang.

Indapamid reduziert die linksventrikuläre Hypertrophie.

Bei Thiaziddiuretika und damit verwandten Substanzen wird bei einer bestimmten Dosis ein Plateau der blutdrucksenkenden Wirkung erreicht, während die Nebenwirkungen mit steigender Dosierung weiter zunehmen. Daher sollte bei fehlender Wirksamkeit eine Dosiserhöhung unterbleiben.

Darüber hinaus wurde bei Hypertonikern kurz-, mittel- und langfristig nachgewiesen, dass Indapamid

- fettstoffwechselneutral ist (kein Einfluss auf Triglyzeride, LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin);
- kohlenhydratstoffwechselneutral ist, auch bei Hypertonikern mit gleichzeitig bestehendem Diabetes mellitus.

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkung von Fludexam auf die Mortalität und Morbidität ist derzeit noch unbekannt.

Um neuere Therapieansätze zu vergleichen wurden die Auswirkungen von Amlodipin auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und durchschnittlich über 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (insgesamt 51,5%), Typ 2-Diabetes (36,1%) HDL-C

< 35 mg/dl (11,6%), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9%), Zigarettenraucher (21,9%).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95% KI [0,90 bis 1,07];  $p = 0,65$ ). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe im Vergleich mit der Chlortalidon-Gruppe signifikant höher (10,2% vs. 7,7 %; RR 1,38; 95% KI [1,25 bis 1,52];  $p < 0,001$ ). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95% KI [0,89 bis 1,02];  $p = 0,20$ ).

### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Fludexam bei Kindern vor.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Fludexam eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der Hypotonie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die gleichzeitige Anwendung von Indapamid und Amlodipin verglichen mit der Anwendung der Einzelsubstanzen ändert nicht deren pharmakokinetische Eigenschaften.

### Indapamid

Bei der Darreichungsform von Indapamid 1,5 mg handelt es sich um eine Retardformulierung, die den in einem Matrixsystem gleichmäßig verteilten Wirkstoff verzögert freisetzt.

### Resorption

Das aus der Matrixtablette freigesetzte Indapamid wird rasch und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

Durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme wird zwar die Resorptionsgeschwindigkeit geringfügig erhöht, doch bleibt die insgesamt resorbierte Wirkstoffmenge davon unbeeinflusst.

Der maximale Plasmaspiegel nach Einmalgabe wird ca. 12 Stunden nach der Einnahme erreicht. Durch wiederholte Verabreichung lassen sich die zwischen zwei Gaben auftretenden Plasmaspiegelschwankungen begrenzen. Es bestehen intra-individuelle Schwankungen.

### Verteilung

Indapamid wird zu 79 % an Plasmaproteine gebunden.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit liegt zwischen 14 und 24 Stunden (im Mittel bei 18 Stunden).

Der Steady-State wird nach 7 Tagen erreicht.

Auch bei wiederholter Verabreichung kommt es nicht zur Kumulation.

### Elimination

Die Elimination erfolgt hauptsächlich renal (70 % der verabreichten Dosis) sowie fäkal (22 %) in Form von pharmakologisch inaktiven Metaboliten.

### Risikopatienten

Die pharmakokinetischen Parameter sind bei niereninsuffizienten Patienten unverändert.

### Amlodipin

Amlodipin wird als schnellfreisetzende Formulierung eingesetzt.

### Resorption, Verteilung und Plasmaeiweißbindung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64



bis 80%. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaeiweiße gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

#### Biotransformation/ Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10% der Substanz unverändert sowie 60% der Metaboliten ausgeschieden.

#### Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60% erhöhten AUC führt.

#### Anwendung bei älteren Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Fludexam wurde bisher nicht in präklinischen Studien untersucht.

#### Indapamid

Die höchsten p.o. verabreichten Dosen (40- bis 8000-fache therapeutische Dosis) zeigten in verschiedenen Tiermodellen eine Exazerbation der diuretischen Eigenschaften von Indapamid. Die Hauptvergiftungssymptome in den akuten Toxizitätsstudien nach intravenöser und intraperitonealer Verabreichung von Indapamid waren auf die pharmakologische Wirkung von Indapamid zurückzuführen, z.B. Bradypnoe und periphere Vasodilatation.

Tests mit Indapamid auf mutagene und kanzerogene Eigenschaften zeigten negative Resultate.

Studien zur Reproduktionstoxizität haben keine embryotoxische oder teratogene Wirkung in Ratten, Mäusen und Kaninchen gezeigt.

Die Fertilität wurde weder bei männlichen noch bei weiblichen Ratten beeinträchtigt.

#### Amlodipin

##### Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

##### Beeinträchtigung der Fertilität

Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

##### Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebenso viel und für Ratten das Doppelte\* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten. Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomenniveau.

\* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Hypromellose (E464)  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (E572)  
Povidon (E1201)  
Siliciumdioxid, hochdispers  
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Croscarmellose-Natrium (E468)  
Modifizierte Maisstärke

#### Filmüberzug

Glycerin (E422)  
Hypromellose (E464)  
Magrogol 6000  
Magnesiumstearat (E572)  
Titandioxid (E171)

#### Tablettenkern

Hypromellose (E464)  
Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat (E572)  
Povidon (E1201)  
Siliciumdioxid, hochdispers  
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat  
Mikrokristalline Cellulose (E460)  
Croscarmellose-Natrium (E468)  
Modifizierte Maisstärke

#### Filmüberzug

Glycerin (E422)  
Hypromellose (E464)  
Rotes Eisen(III)-oxid (E172)  
Magrogol 6000  
Magnesiumstearat (E572)  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Blisterpackung (PVC/Aluminium): Nicht über 30°C lagern.

HDPE-Röhrchen: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Aluminium Blisterpackung:

1x15 (15) Tabletten, 2x15 (30) Tabletten, 4x15 (60) Tabletten, 6x15 (90) Tabletten

High density Polyethylen Röhrchen mit einer Sicherheitsschraubkappe aus Polypropylen:

1x100 (100) Tabletten, 5x100 (500) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes cedex  
Frankreich

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

135239

135240

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. September 2013

### **10. STAND DER INFORMATION**

März 2017

### **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept-und apothekenpflichtig